

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

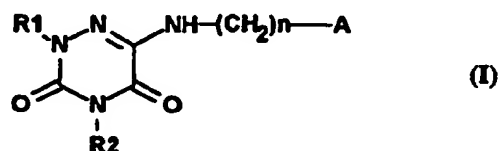
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 253/06, A61K 31/53, C07D 403/12, 405/12		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/01965
			(43) Date de publication internationale: 19 janvier 1995 (19.01.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00772		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 27 juin 1994 (27.06.94)			
(30) Données relatives à la priorité: 93/08259 6 juillet 1993 (06.07.93) FR		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, 92100 Boulogne (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): PATOISEAU, Jean-François [FR/FR]; 7, rue Jules-Ferry, F-81100 Castres (FR). COURET, Françoise [FR/FR]; Chemin de Thil, F-31450 Corransac (FR). FAURE, Christian [FR/FR]; 16, rue Herold, F-31200 Toulouse (FR). DUPONT-PASSELAIGUE, Elisabeth [FR/FR]; 23 bis, rue Théron-Péridé, F-81100 Castres (FR). KOEK, Wouter [NL/FR]; Lotissement les Mignonades, F-81290 Viviers-les-Montagnes (FR).			
(74) Mandataire: DOAT, Jean-Pierre; Direction Propriétés Industrielles, 17, avenue Jean-Moulin, F-81106 Castres Cédex (FR).			

(54) Title: 3,5-DIOXO-(2H,4H)-1,2,4-TRIAZINE DERIVATIVES AS 5HT1A LIGANDS

(54) Titre: DÉRIVÉS DE LA 3,5-DIOXO-(2H,4H)-1,2,4-TRIAZINE COMME 5HT1A LIGANDS

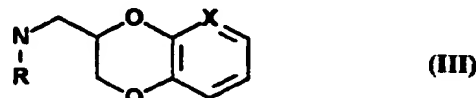
(57) Abstract

Novel 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine derivatives of general formula (I), wherein R₁ and R₂, which are the same or different, are hydrogen or a C₁₋₆ alkyl radical; n is an integer from 2 to 6; A is a grouping such as aryl piperazino (II), wherein the Ar grouping is itself an aromatic structure such as phenyl, naphthyl, pyrimidyl or pyridyl, optionally substituted by one or more groupings such as C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, hydroxy, trifluoromethyl or halogen; or benzodioxanyl methyl amino or pyridodioxanyl methyl amino (III), wherein R is hydrogen or a C₁₋₃ alkyl grouping and X is a nitrogen or carbon atom. Pharmaceutical compositions containing at least one of the compounds of general formula (I) as the active principle are also disclosed.



(57) Abrégé

L'invention concerne de nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine de formule générale (I), dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alcoyle en C₁₋₆; n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6; A représente un groupement de type aryl piperazino (II); le groupement Ar représentant lui-même une structure aromatique tel que phényle, naphthyle, pyrimidyle, pyridyle, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁₋₃, alcoxy en C₁₋₃, hydroxy, trifluorométhyle ou halogène, benzodioxanyl methyl amino ou pyridodioxanyl methyl amino (III) dans lequel R représente l'hydrogène ou un groupement alcoyle en C₁₋₃ et X représente un atome d'azote ou de carbone. Elle concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif au moins un de ces composés de formule générale (I).



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Bresil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Lichtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

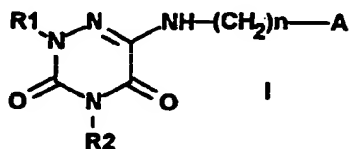
DERIVES DE LA 3,5-DIOXO-(2H,4H)-1,2,4-TRIAZINE COMME 5HT_{1A} LIGANDS

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-6 amino-(2H,4H)-1,2,4 triazine, leur préparation et leur application thérapeutique.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments anxiolytiques à profil non benzodiazépinique, la découverte et le développement de la buspirone ont suscité un nombre important de travaux. De fait, ces dernières années, de nombreux composés possédant une affinité vis-à-vis des récepteurs 5HT_{1A} ont été revendiqués pour leur activité anxiolytique et/ou antihypertensive (J. Peergaard et al. Current opinion in therapeutic Patents, Janvier 1993, 101-128).

Les composés de la présente invention se caractérisent par leur structure originale, leur puissante affinité vis-à-vis du récepteur 5HT_{1A} et leur profil pharmacologique.

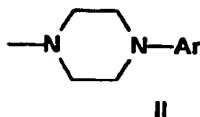
Les composés de l'invention correspondent à la formule générale I



dans laquelle :

- R₁ et R₂, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alcoyle en C₁-C₆
- n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6
- A représente un groupement de type

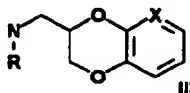
. aryl piperazino II



le groupement Ar représentant lui-même une structure aromatique tel que phényle, naphthyle, pyrimidyle, pyridyle, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, hydroxy, trifluorométhyle ou halogène.

- 2 -

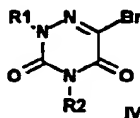
. benzodioxanyl méthyl amino ou pyridodioxanyl méthyl amino III



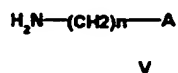
dans lequel R représente l'hydrogène ou un groupement alcoyle en C₁-C₃ et X représente un atome d'azote ou de carbone.

En outre, l'invention couvre les sels des composés de formule générale I avec les acides pharmaceutiquement acceptables dans le cas des composés présentant une basicité suffisante, ainsi que les différents énantiomères pour les composés possédant un carbone asymétrique.

Les composés de l'invention peuvent être obtenus par un procédé chimique caractérisé en ce que l'on condense un composé de formule générale IV.



avec un composé de formule générale V.



les radicaux R₁, R₂, n, A ayant la même signification dans IV et V que dans la formule générale I.

Les composés de formule générale IV sont eux-mêmes obtenus selon l'invention tel que décrit ci-après :

- 5 a) lorsque $R_1 = R_2 = H$, par bromation de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4 triazine par le brome en milieu aqueux.
- 10 b) lorsque $R_1 = R_2 =$ alcoyle, par alcoylation de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine en présence d'hydruure de sodium dans le DMF par un halogénure d'alcoyle puis bromation selon la même méthode que a) précédemment. Il est nécessaire, pour l'alcoylation d'isoler intermédiairement le mélange de composés monoalcoylés formés et de renouveler l'opération d'alcoylation dans les mêmes conditions pour avoir une réaction complète.
- 15 c) lorsque $R_1 = H$ et $R_2 =$ alcoyle à partir de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine par :
- 20 1 - acétylation en position 2 par traitement à l'anhydride acétique ou le chlorure d'acétyle
- 25 2 - alcoylation de la position 4 par un halogénure d'alcoyle R_2X en présence de NaH dans le DMF, X représentant Cl, Br ou I
- 30 3 - désacétylation en milieu acide tel que l'acide p.toluène sulfonique dans l'éthanol
- 35 4 - bromation selon la méthode décrite précédemment.
- d) lorsque $R_1 \neq R_2 =$ alcoyle, par alcoylation du composé obtenu selon c/3 par un halogénure d'alcoyle R_1X en présence de NaH dans le DMF, X représentant Br, Cl ou I puis bromation tel que décrit précédemment.
- 40 e) lorsque $R_1 =$ alcoyle et $R_2 = H$, par :
- 1 - synthèse de la 3-thiooxo-5-oxo-(2H,4H)-1,2,4 triazine par condensation de l'acide glyoxylique sur le thiosemicarbazide suivi d'un traitement basique
- 2 - méthylation par l'iodure de méthyle en présence de NaH dans le DMF

3 - alcoylation en position 2 par un halogénure d'alcoyle R_1X en présence de NaH dans le DMP, X représentant Cl, Br ou I

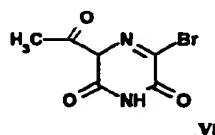
4 - traitement en milieu acide tel que l'acide chlorhydrique

5

5 - bromation selon la méthode décrite précédemment.

La préparation des composés I pour lesquels $R_1 = R_2 = H$ peut également être effectuée de façon avantageuse en condensant l'amine V sur le composé bromé et acétylé VI

10



15 puis en traitant le dérivé obtenu en milieu acide tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide p. toluène sulfonique.

Le composé VI est lui même obtenu par acétylation à l'anhydride acétique ou au chlorure d'acétyle de la 6-bromo-3,5-dioxo-(2H-4H)-1,2,4 triazine.

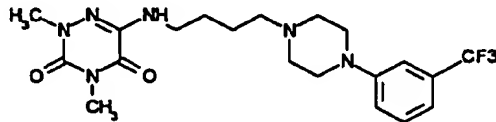
20

Les composés V sont des amines commerciales ou peuvent être obtenus de façon classique telle que génération de l'amine primaire à partir du phthalimide intermédiaire.

25 Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.
Les analyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus selon l'invention.

30 Exemple 1 :

2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine **1**.



35

a) 2,4-diméthyl-3,5-dioxo(2H,4H)-1,2,4-triazine 1a.

A une suspension d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile de parafine (8,8 g ; 0,22 mole) dans le DMF (100 ml) est ajoutée goutte à goutte une solution de 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine (25 g ; 0,22 mole) dans le DMF (350 ml). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute l'iodure de méthyle (27,4 ml) et maintient une nuit sous agitation. Après concentration à sec sous vide, le résidu est repris dans le DMF (300 ml) et additionné d'hydruure de sodium à 60 % (8,8 g ; 0,22 mole). Après 4 heures d'agitation, on ajoute l'iodure de méthyle (27,4 ml) et agite une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide, repris par une solution aqueuse saturée en NaCl (100 ml) et extrait par l'acétate d'éthyle (5 x 200 ml). Les phases organiques groupées sont séchées (Na₂SO₄) et concentrées à sec sous vide. On obtient après cristallisation, lavage à l'eau et séchage sous vide le composé 1a (16,43 g).

F = 64°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

CH₂ Cl₂ - Acétate d'éthyle 70.30 RF : 0.53b) 6-bromo-2,4 diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine 1b.

Le composé 1a (13,3 g) est traité dans l'eau (100 ml) par le brome (18 ml) pendant 12 heures à 60°C. Après évaporation sous vide, le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). Les phases organiques, groupées, sont séchées (Mg SO₄) et évaporées à sec sous vide. On obtient après recristallisation dans l'éther éthylique le composé 1b (7,8 g) utilisé tel quel dans l'étape suivante.

c) 2,4-diméthyl-3,5-dioxo[2H,4H]-6-[4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino]-1,2,4-triazine 1.

Le composé 1b (1 g) et la 4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamine (1,4 g) sont chauffés pendant 3 heures au reflux du n-butanol (30 ml) en présence de triéthylamine (2 ml). Ce mélange réactionnel est concentré sous vide, repris par la soude 1N et extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml). Ces phases organiques séchées (Na₂SO₄) sont concentrées sous vide et chromatographiées sur gel de silice (87 g). Le mélange éther isopropylique/dioxane/triéthylamine 80/15/5 élue le composé 1 qui est purifié, après évaporation du solvant, par recristallisation dans l'éther isopropylique.

F = 87°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

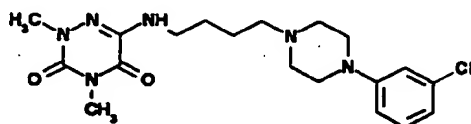
Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

R_f = 0,3.

5

Exemple 2 :

10 **2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4(3 chlorophényl) pipérazino) butylamino)-1,2,4-triazine 2.**



15 Ce composé est préparé selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant au stade c) la 4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butylamine.

F = 122°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

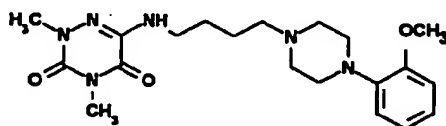
20 Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

R_f = 0,3.

Exemple 3 :

25

2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4-triazine 3.



30

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1, en utilisant au stade c) la 4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazino)butylamine.

F = 122°C

5 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

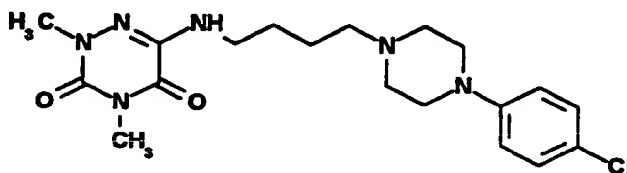
Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

R_f = 0,3.

10 **Exemple 4 :**

2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(4-chlorophényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine 4.

15



20 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1, en utilisant au stade c) la 4-(4-(4-chlorophényl)pipérazino)butylamine.

F = 102°C

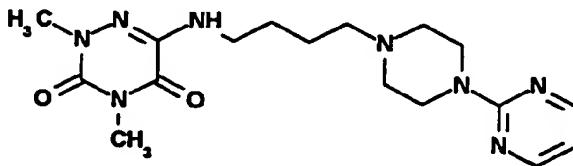
CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

25 R_f = 0,35.

Exemple 5 :

30 **2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(2-pyrimidyl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.**



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade c) la 4-(4-(2-pyrimidyl)pipérazino)butylamine.

F = 120°C

5 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

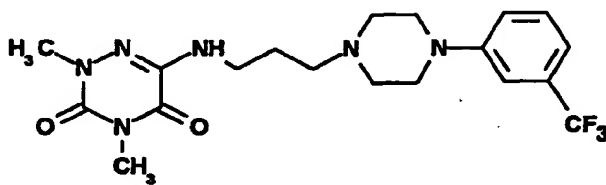
Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 85-10-5

Rf = 0,2.

10 **Exemple 6 :**

2,4-diméthyl-3,5 dioxo-(2H,4H)-6-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)pro- pylamino)-1,2,4-triazine 6.

15



20 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade c) la 3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamine.

F = 109°C

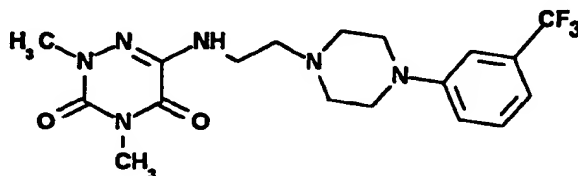
CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 85-10-5

25 Rf = 0,3.

Exemple 7 :

30 **2,4-diméthyl-3,5 dioxo-(2H,4H)-6-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthylamino)-1,2,4-triazine 7.**



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade c) la 2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthylamine.

F = 90°C

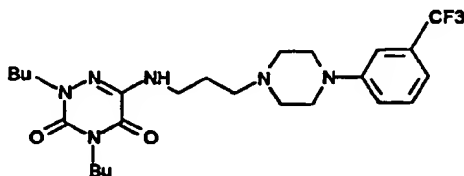
5 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 85-10-5

Rf = 0,33.

10 **Exemple 8 :**

2,4-dibutyl-3,5 dioxo-(2H, 4H)-6-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamino)-1,2,4-triazine 8.



15

20 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade a le bromure de butyle et au stade c la 3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamine.

F = 66°C

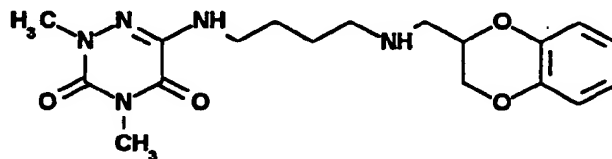
CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 85-15-5

25 Rf = 0,48.

Exemple 9 :

30 **2,4-diméthyl-3,5 dioxo-(2H, 4H)-6-(4-(1,4-benzodioxan-2 ylméthylamino)butyl-amino)-1,2,4-triazine 9.**



35 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade c) la 4-(1,4-benzodioxan-2 ylméthylamino)butylamine.

F = 214°C (chlorhydrate)

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

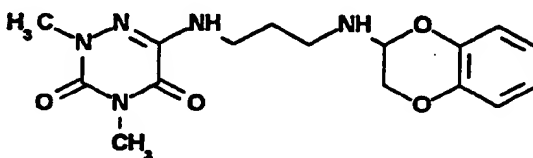
Ether éthylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

R_f = 0,2.

5

Exemple 10 :

10 **2,4-diméthyl-3,5 dioxo-(2H, 4H)-6-(3-(1,4-benzodioxan-2 ylméthylamino) propyl-amino)-1,2,4 triazine 10.**



15 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade c) la 3-(1,4-benzodioxan-2 ylméthylamino)propylamine.

F = 120°C

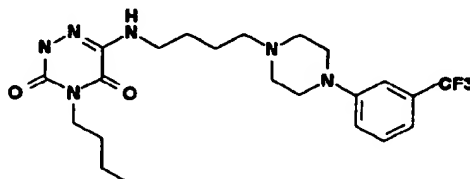
CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

20 Chloroforme - Méthanol 90-10

R_f = 0,42.

Exemple 11 :

25 **4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4-triazine 11.**



a) 2-acétyl-3,5-dioxo-(2H,4H) 1,2,4-triazine 11a.

30

La 3,5-dioxo-(2H,4H) 1,2,4-triazine (48,88 g) est chauffée au reflux de l'anhydride acétique (300 ml) pendant 90 minutes. Après refroidissement et concentration à sec sous vide, le résidu est repris au toluène (300 ml) et refroidit à 0°C pendant 2 heures. Le précipité blanc formé est filtré, essoré et séché sous vide à 70°C pour donner le composé 11a (57,6 g).

35

F = 150°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

CH₂Cl₂-MeOH : 85-15

R_f = 0,61.

5

b) 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H) 1,2,4-triazine 11b.

A une suspension d'hydruure de sodium à 50 % (4,8 g) dans le DMF (100 ml), on ajoute goutte à goutte, en maintenant la température à l'ambiante le composé 11a (15,5 g) en solution dans le DMF (200 ml). Après 2 heures d'agitation on ajoute le bromobutane (20 g) et maintien l'agitation pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide à 60°C, repris à l'eau puis extrait au chlorure de méthylène. Après concentration à sec sous vide, l'huile est reprise à l'éthanol (100 ml) puis additionnée d'acide p. toluène sulfonique (2 g). Après chauffage à reflux 2 heures et abandon à température ambiante pendant 12 heures, le mélange réactionnel est filtré. Le précipité est lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et à l'eau puis séché à l'étuve sous vide pour donner le composé 11b (8,7 g).

20

F = 135°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

CHCl₃-MeOH : 9-1

R_f = 0,35.

25

c) 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4 triazine 11

Le composé 11b est traité de manière identique à celle décrite dans l'exemple 1b et 1c pour conduire au composé 11.

30

F = 140°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

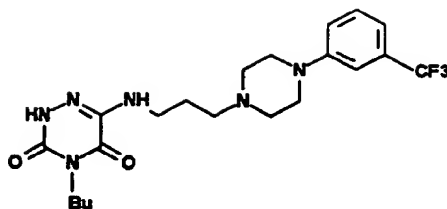
R_f = 0,45.

35

Exemple 12 :

4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propyl-amino)-1,2,4 triazine 12.

- 12 -



5

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 11 en utilisant au dernier stade la 3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamine.

F = 154°C

10

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

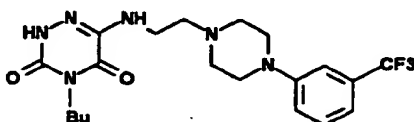
Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

Rf = 0,40.

15

Exemple 13 :

4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthyl-amino)-1,2,4-triazine 13.



20

25 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 11 en utilisant au dernier stade la 2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine)éthylamine.

F = 149°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

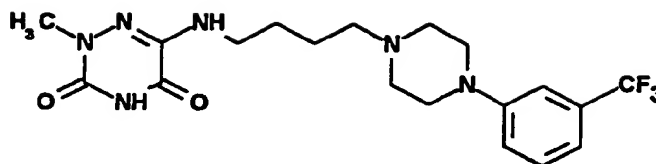
Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

30

Rf = 0,35.

Exemple 14 :

35 **2-méthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4-triazine 14.**



5

a) 3-thioxo-5-oxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine 14a.

10

A une solution d'acide glyoxylique à 50 % (148 g ; 110 ml) dans l'eau (1 litre), on ajoute une solution de thiosemicarbazide (91,1 g) dans l'eau (1 litre) à 70°C. Après 1 heure sous agitation, le mélange est abandonné 12 heures à 0°C. Le précipité formé est filtré, essoré et séché sous vide en présence de P₂O₅ à 70°C.

15

Le composé ainsi obtenu (112 g) est repris par la soude N (1500 ml) et porté 3 heures à reflux. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute goutte à goutte l'acide acétique (91 ml) et abandonne 1 nuit. Le précipité formé est filtré, essoré et séché sous vide à 80°C en présence de P₂O₅ pour donner le composé 14a (62 g).

20

F = 260°C

25 b) 3-méthylthio-5-oxo-(2H)-1,2,4 triazine 14b.

Le composé 14a (62 g) en solution dans la soude 2 N (480 ml) est traité par une solution d'iodure de méthyle (30 ml). Après 2 heures à température ambiante sous agitation, on ajoute goutte à goutte l'acide acétique (36 ml) et abandonne 1 nuit à 0°C. Le précipité formé est filtré, essoré et séché sous vide à 60°C en présence de P₂O₅ pour donner le composé 14b (56,4 g).

30

F = 215°C

35 c) 2-méthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine 14c.

Le composé 14c (14,3 g) en solution dans le DMF (140 ml) est ajouté à une suspension de NaH à 60 % (4,2 g) dans le DMF (40 ml).

Après 2 heures d'agitation à température ordinaire, on ajoute l'iodure de méthyle (7,5 ml) et agite 12 heures supplémentaires. Après concentration sous vide, le résidu est repris à l'eau (20 ml) et extrait au chlorure de méthylène (2 x 50 ml). Les phases organiques, séchées (Na₂SO₄) sont concentrées à sec sous vide.

5 L'huile brune ainsi obtenue (14,2 g) est traitée par l'acide chlorhydrique 2N (80 ml) pendant 30 minutes à 100°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est extrait au chlorure de méthylène (2 x 50 ml). Les phases organiques sont séchées (Na₂SO₄) et concentrées sous vide. Le résidu est repris à l'éther éthylique chaud (100 ml), traité au charbon actif et concentré à sec sous vide. Par

10 recristallisation dans le toluène, on obtient, après séchage à 60°C sous vide, le composé 14c (2,6 g).

F = 118°C.

15

d) 2-méthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4-triazine 14.

Le composé 14c est traité de manière identique à celle décrite dans l'exemple 1b

20 et 1c pour conduire au composé 14.

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

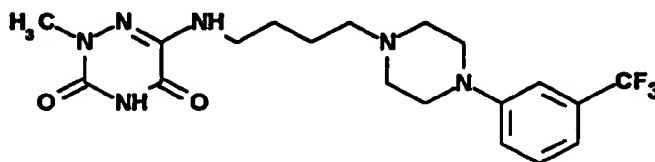
R_f = 0,40

25

Exemple 15 :

3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-

30 1,2,4-triazine 15.



35

a) 2-acétyl-6-bromo-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine 15a.

La 6-bromo-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine (5 g), obtenue à partir de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine selon la technique décrite à l'exemple 1b, est traitée

par l'anhydride acétique (50 ml) pendant 7 heures à reflux. Après concentration à sec sous vide et reprise à l'éther éthylique, le précipité est filtré, essoré et séché sous vide à 50°C pour donner le composé 15a (4,6 g).

5

b) 3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine 15.

10

Le composé 15a (2,44 g) en solution dans le butanol (15 ml) est traité par la 4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazinobutylamine (2,88 g) en présence de triéthylamine (1,5 ml) à reflux pendant 8 heures. Après concentration à sec sous vide et reprise à l'éthanol (50 ml), on ajoute l'acide p-toluène sulfonique (1,5 g) et traité 4 heures à reflux. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide, repris par l'eau (100 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 200 ml). Les phases organiques séchées (Na₂SO₄) sont concentrées et chromatographiées sur silice. Le mélange CH₂Cl₂-MeOH 90-10 fournit, après concentration à sec sous vide, le dérivé 15 (1,26 g).

15

F = 94°C

20

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH 90-9-1

R_f = 0.46

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

25

Ainsi, ils ont fait l'objet d'une étude portant sur leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT_{1A}.

30

L'étude de la liaison au récepteur 5-HT_{1A} est réalisée comme décrit par Sleight et Peroutka (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 343, 106-116, 1991). Pour ces expérimentations, des cortex cérébraux de rat sont utilisés. Le cerveau est disséqué et le cortex est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C) maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 39000 x g pendant 10 minutes, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Après une nouvelle mise en suspension dans les mêmes conditions, l'homogénat est incubé pendant 10 minutes à 37°C puis centrifugé à nouveau. Le culot final est mis en suspension dans 80 volumes de tampon de réaction contenant : pargyline (10⁻⁵M), CaCl₂ (4 mM) et acide ascorbique (0,1 %) dans du Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C). La concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est 10 mg/tube.

35

40

Dans les expériences de saturation, les tubes de réaction contiennent 0,1 ml de différentes concentrations de [³H]8-OH-DPAT (comprises entre 0,06 et 8 nM), 0,1 ml de tampon de réaction ou de 5-HT (10⁻⁵M, pour déterminer la liaison non-spécifique) et 0,8 ml de tissu.

Les expériences de déplacement sont réalisées comme décrit par Sleight et Peroutka (Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., **343**, 106-116, 1991). Toutes les dilutions de produits à étudier sont réalisées dans le tampon de réaction. Les tubes de réaction contiennent 0,1 ml de [³H]8-OH-DPAT (0,2 nM), 0,1 ml de produit à tester 6-7 concentrations (dilutions successives au 1/10) et 0,8 ml de tissu. Si l'affinité présumée des produits se situe dans le domaine nanomolaire, la plus faible concentration testée est 10⁻¹¹M, si le produit a une affinité présumée faible, la plus forte concentration testée est 10⁻⁴M. Les tubes de réaction sont incubés à 23°C pendant 30 minutes puis rapidement filtrés sous vide sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont rincés avec 2 x 5 ml de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7, 4 à 25°C). La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifer Safe, Packard). Toutes les expériences sont réalisées en triple et répétées au moins 3 fois.

15

La constante de dissociation (K_D) et le nombre maximum de sites de liaison (B_{max}) pour le radioligand sont estimés à partir des expériences de saturation en utilisant le programme de régression non-linéaire EBDA/LIGAND (Biosoft) (Munson et Rodbard, Anal. Biochem., **107**, 220-239, 1980). Les constantes d'affinité (K_i) des produits de référence sont estimées à partir des expériences de déplacement en utilisant le programme de régression non-linéaire EBDA/LIGAND. Cette méthode admet que la valeur du coefficient de Hill n'est pas différente de l'unité. Les données des expériences de déplacement sont analysées respectivement avec les modèles un site et deux sites et le F calculé permet de déterminer si le modèle deux sites est plus représentatif des données obtenues que le modèle un site. Les valeurs de pK_i sont données sous forme de moyenne \pm SEM de 3 à 5 expériences.

25
30

Le tableau 2 donne, à titre d'exemple, les pK_i 5-HT_{1A} pour certains dérivés de l'invention, par rapport à la Bupirone qui est utilisée en clinique.

35

40

Tableau 2 : affinité pour le récepteur 5-HT_{1A}

Composé n°	pKi
1	9.50
2	9.40
3	9.21
6	7.79
9	8.57
10	8.42
11	7.90
Buspirone	7.95

5

Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale 1 possèdent une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1A}.

10

L'activité centrale des composés de l'invention a été évaluée par leur capacité de provoquer le syndrome 5-HT, qui est caractérisé par une flexion et une extension alternées des pattes avant (reciprocal fore-paw treading : FPT), la rétraction de la lèvre inférieure (lower-lip retraction : LLR) et par une posture où la surface ventrale de l'animal est en contact avec le sol de la cage avec les pattes arrières étendues (flat body posture : FBP).

15

Les expériences de l'évaluation du syndrome 5-HT sont réalisées chez le rat mâle (Sprague Dawley) selon la méthode décrite par F.C. Colpaert et al. (Drug Dev. Res., 26, 21-48 ; 1992).

20

Le tableau 3 donne, à titre d'exemple, les doses actives (ED₅₀) pour certains dérivés de l'invention par rapport à un produit de référence, la Buspirone.

25

Tableau 3 : Syndrome 5-HT

Composé n°	ED ₅₀ : mg/kg ip		
	FBP	LLR	FPT
1	0.31	0.31	0.31
2	0.31	0.31	40
Buspirone	5.0	1.25	> 40

5

Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale 1 possèdent, *in vitro*, une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1A}. *In vivo*, ils montrent une activité agoniste au niveau de ces récepteurs.

10

Les composés de l'invention peuvent donc être utiles pour le traitement de l'anxiété, la dépression, les troubles de sommeil, pour la régularisation de la prise de nourriture, pour la régulation de la sécrétion gastrique, et pour le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires tels que l'hypertension ou la migraine.

15

Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes actifs peuvent être mises en forme pour l'administration par voie orale, rectale ou parentérale, par exemple sous la forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops ou suspensions buvables, et contenir les excipients appropriés.

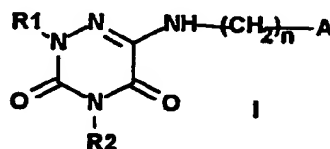
20

Il est également possible d'y associer d'autres principes actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables.

25

REVENDICATIONS.

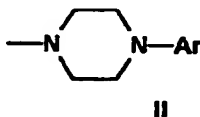
- 5 1) Nouveaux dérivés de 3,5-dioxo-6-amino-(2H,4H)-1,2,4-triazine correspondant à la formule générale I.



dans laquelle :

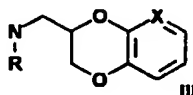
- R₁ et R₂, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alcoyle en C₁-C₆
- n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6
- A représente un groupement de type

. aryl piperazino II



le groupement Ar représentant lui-même une structure aromatique tel. que phényle, naphyle, pyrimidyle, pyridyle, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, hydroxy, trifluorométhyle ou halogène.

. benzodioxanyl méthyl amino ou pyridodioxanyl methyl amino III



5

dans lequel R représente l'hydrogène ou un groupement alcoyle en C₁-C₃ et X représente un atome d'azote ou de carbone ainsi que les sels organiques ou minéraux thérapeutiquement acceptables de ces molécules et les énantiomères pour celles présentant un carbone asymétrique.

10

2) Composés de formule générale I selon la revendication 1 caractérisés en ce que ils sont choisis parmi :

15

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.

20

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4-triazine.

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4-triazine.

25

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(4-chlorophényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4-triazine.

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(2-pyrimidyl)pipérazino) butylamino)-1,2,4-triazine.

30

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) propylamino)-1,2,4-triazine.

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) éthylamino)-1,2,4-triazine.

35

- 2,4-dibutyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino) butyl-amino)-1,2,4-triazine.

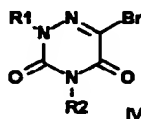
40

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(3-(1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino) propylamino)-1,2,4-triazine.

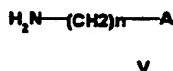
- 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.
- 5 - 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamino)-1,2,4-triazine.
- 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthylamino)-1,2,4-triazine.
- 10 - 2-méthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.
- 3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.
- 15

3) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'on obtient les composés de formule I par réaction d'une 6-bromo-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine IV avec une amine de

20 formule V.



25



30 R₁, R₂, n, A ayant la même signification que précédemment.

35 4) Procédé de préparation des composés chimiques selon la revendication 3 caractérisé en ce que la réaction entre les composés IV et V est effectuée au reflux du butanol en présence d'une base telle que la triéthylamine.

- 5) A titre de médicaments nouveaux utilisables dans le traitement des maladies nécessitant des agonistes de récepteurs 5HT_{1A}, les composés définis selon l'une des revendications 1 et 2.

5

- 6) A titre de médicaments nouveaux utiles, par exemple, pour le traitement de l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, la régularisation de prise de nourriture, la régularisation de la sécrétion gastrique, le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, les composés définis selon l'une des revendications 1 et 2.

10

- 7) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2.

15

- 8) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2 en association avec tout excipient approprié.

20

- 9) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2 associé à un autre principe actif.

25

30

35

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 94/00772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D253/06 A61K31/53 C07D403/12 C07D405/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 527 081 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 10 February 1993 see claims	1,5,6
A	EP,A,0 478 954 (MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 8 April 1992 see claims	1,5,6
A	EP,A,0 512 755 (JOHN WYETH & BROTHER LTD.) 11 November 1992 see claims	1,5,6
A	WO,A,92 06082 (JOHN WYETH & BROTHER LTD.) 16 April 1992 see claims	1,5,6
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 1994

Date of mailing of the international search report

12. 10. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/FR 94/00772

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.35, no.13, 26 June 1992, WASHINGTON US pages 2369 - 2374 JERZY L. MOKROSZ ET AL. 'Structure-activity relationship studies of central nervous system agents. 5. Effect of ...' * page 2369-2370 * ---	1,5,6
P,A	EP,A,0 559 285 (AKZO N.V.) 8 September 1993 see claims -----	1,5,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 94/00772

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0527081	10-02-93	FR-A- 2680172	12-02-93
		JP-A- 5194441	03-08-93
		US-A- 5308844	03-05-94
EP-A-0478954	08-04-92	US-A- 5189179	23-02-93
		AU-B- 641535	23-09-93
		AU-A- 8266491	05-03-92
		CA-A- 2049803	01-03-92
		CN-A- 1059717	25-03-92
		HU-B- 208955	28-02-94
		JP-A- 4270264	25-09-92
EP-A-0512755	11-11-92	AU-B- 645681	20-01-94
		AU-A- 1524192	05-11-92
		GB-A- 2255337	04-11-92
		JP-A- 5170743	09-07-93
WO-A-9206082	16-04-92	AU-B- 645853	27-01-94
		AU-A- 8654491	28-04-92
		EP-A- 0502169	09-09-92
		GB-A, B 2248449	08-04-92
		JP-T- 5502682	13-05-93
		US-A- 5346896	13-09-94
EP-A-0559285	08-09-93	AU-B- 3395293	09-09-93
		JP-A- 6009641	18-01-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 94/00772

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D253/06 A61K31/53 C07D403/12 C07D405/12		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 527 081 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 10 Février 1993 voir revendications ---	1,5,6
A	EP,A,0 478 954 (MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 8 Avril 1992 voir revendications ---	1,5,6
A	EP,A,0 512 755 (JOHN WYETH & BROTHER LTD.) 11 Novembre 1992 voir revendications ---	1,5,6
A	WO,A,92 06082 (JOHN WYETH & BROTHER LTD.) 16 Avril 1992 voir revendications ---	1,5,6
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center;">27 Septembre 1994</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center;">12. 11. 94</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center;">Van Bijlen, H</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No
PCT/FR 94/00772

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.35, no.13, 26 Juin 1992, WASHINGTON US pages 2369 - 2374 JERZY L. MOKROSZ ET AL. 'Structure-activity relationship studies of central nervous system agents. 5. Effect of ...' * page 2369-2370 *	1,5,6
P,A	EP,A,0 559 285 (AKZO N.V.) 8 Septembre 1993 voir revendications	1,5,6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dén. Internationale No

PCT/FR 94/00772

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-0527081	10-02-93	FR-A-	2680172	12-02-93
		JP-A-	5194441	03-08-93
		US-A-	5308844	03-05-94
EP-A-0478954	08-04-92	US-A-	5189179	23-02-93
		AU-B-	641535	23-09-93
		AU-A-	8266491	05-03-92
		CA-A-	2049803	01-03-92
		CN-A-	1059717	25-03-92
		HU-B-	208955	28-02-94
		JP-A-	4270264	25-09-92
EP-A-0512755	11-11-92	AU-B-	645681	20-01-94
		AU-A-	1524192	05-11-92
		GB-A-	2255337	04-11-92
		JP-A-	5170743	09-07-93
WO-A-9206082	16-04-92	AU-B-	645853	27-01-94
		AU-A-	8654491	28-04-92
		EP-A-	0502169	09-09-92
		GB-A, B	2248449	08-04-92
		JP-T-	5502682	13-05-93
		US-A-	5346896	13-09-94
EP-A-0559285	08-09-93	AU-B-	3395293	09-09-93
		JP-A-	6009641	18-01-94